

## **Laudatio zur Verleihung der Carl Friedrich Gauß-Medaille der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft an Frau Professorin Emmanuelle Charpentier**

DIRK HEINZ

Wissenschaftlicher Geschäftsführer, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung GmbH

### **Begrüßung und Einleitung**

Sehr geehrte Mitglieder der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft,  
liebe Kollegen Gahl und Klein,  
verehrte Abgeordnete aus Bund und Land,  
liebe Frau Dr. Hesse,  
liebe Kolleginnen und Kollegen,  
liebe Emmanuelle, chère Manu!

Es ist mir eine außerordentliche Freude und Ehre heute im Rahmen der feierlichen Verleihung der Gauß-Medaille die Laudatio auf die Preisträgerin halten zu dürfen. Corona-bedingt verspätet und in einem deutlich kleineren Rahmen, aber dennoch dem Anlass angemessen im wohl schönsten Festsaal der Stadt, der großen Dornse des Altstadtrathauses.

Die Gauß-Medaille, die heute zum 72. Mal von der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft vergeben wird, erhält Frau Professorin Emmanuelle Charpentier, Direktorin der Max-Planck-Forschungsstelle für die Wissenschaft der Pathogene in Berlin, für eine der bahnbrechendsten wissenschaftlichen Entdeckungen der jüngeren Vergangenheit, die sogenannte CRISPR/Cas-Genschere.

In diesem Jahr erfährt diese Preisverleihung erhebliche zusätzliche Aufmerksamkeit, da Anfang Oktober von der Königlich Schwedischen Akademie der Wissenschaften die Vergabe des diesjährigen Nobelpreises für Chemie an eben diese Wissenschaftlerin verkündet wurde.

Von hohem lokalen Interesse ist außerdem, dass Frau Charpentier selbst einige Jahre in Braunschweig geforscht hat.

Die Gauß-Medaille wird in Gedenken an Carl Friedrich Gauß, dem bedeutendsten Schüler des Collegium Carolinum in Braunschweig, wo er von 1792-1795 studierte, seit 1949 an herausragende Wissenschaftler verliehen.

Braunschweigs großer Sohn wurde aufgrund seiner zahlreichen bis in die Neuzeit reichen wissenschaftlichen Leistungen und Errungenschaften bereits zu Lebzeiten als "Fürst der Mathematiker" bezeichnet.

Die Rückseite der Gauß-Medaille trägt die Prägung "*Pro summis litterarum meritis*", also "*den um die Wissenschaft am höchsten Verdienten*". Die Liste der bisherigen Preisträger macht dem großen Namen alle Ehre, allesamt herausragende, vielfach preisgekrönte Persönlichkeiten vornehmlich aus den technisch-naturwissenschaftlichen Disziplinen mit hohem Anwendungsbezug, aber auch anderen Bereichen, wie zum Beispiel der Philosophie und den Rechts- und Geschichtswissenschaften.



Bemerkenswerterweise wird die Auszeichnung heute erst zum zweiten Mal, nach der Meeresbiologin Antje Boetius vor 3 Jahren, an eine Wissenschaftlerin verliehen.

Während Gauß zahllose Rätsel in der Mathematik, Geodäsie und Astronomie löste, revolutionierte Emmanuelle Charpentier die Lebenswissenschaften durch ihre Beiträge zur Entwicklung eines neuen gentechnischen Verfahrens.

Es ist schon kurios, dass im Jahr des Ausbruchs der Covid-19-Pandemie die Medaille ausgerechnet an eine Infektionsforscherin verliehen wird, die sich intensiv mit dem Thema Virenabwehr befasst hat.

So zeigte Emmanuelle Charpentier erst vor wenigen Jahren, dass Pneumokokken, Bakterien der Art *Streptococcus pneumoniae*, über einen raffinierten Mechanismus der Immunität gegen sogenannte Bakteriophagen verfügen, der den Weg für das sogenannte "genome editing", die hochpräzise und zugleich elegant einfache Manipulation des Trägers der Erbinformation in höheren Organismen, ebnete.

Man fragt sich zurecht, wie einer Forscherin eine so bahnbrechende und weitreichende Entdeckung gelingen kann? Um es mit Gauß' Worten zu sagen: „*Wie der Blitz einschlägt, hat sich das Räthsel gelöst*“ – und das Unwahrscheinliche wurde möglich. Das Zitat, das aus einem Brief an den Astronomen Heinrich Wilhelm Olbers stammt, geht wie folgt weiter: „*ich selbst wäre nicht im Stande, den leitenden Faden zwischen dem, was ich vorher wusste, dem, womit ich die letzten Versuche gemacht hatte, und dem, wodurch es gelang, nachzuweisen*“.

### **Der Weg zu CRISPR/Cas9**

Lassen Sie mich daher versuchen, diesen Faden zu rekonstruieren und zu erläutern, wann und wo bei Emmanuelle Charpentier der Blitz eingeschlagen hat.

Zunächst einmal war sie für ihre Entdeckung bestens gerüstet. Ich bin allerdings nicht sicher, ob sie wie Carl-Friedrich Gauß als Wunderkind geboren würde.

Geboren am 11. Dezember 1968 in Juvisy-sur-Orge in der Metropolregion Paris bekam sie aber vermutlich schon in jungen Jahren viel mit vom wissenschaftlichen Esprit dieser Stadt, die über Jahrhunderte viele bedeutende Forscherpersönlichkeiten hervorgebracht hat.

Folgerichtig begann sie ihren eigenen Karriereweg mit dem Studium der Biologie, Mikrobiologie und Genetik an der Universität Pierre et Marie Curie in Paris, gefolgt vom Abschluss ihrer Dissertation am ebenfalls renommierten Institut Pasteur im Jahre 1995. War es nicht der große Louis Pasteur, dem das Bonmot "*Le hasard favorise les esprits préparés [...]*" (*Das Glück bevorzugt die vorbereiteten Seelen*) zugeschrieben wird. Dies könnte kaum zutreffender sein als für Emmanuelle Charpentier.

Im Jahre 1996 begab sie sich auf eine lange Forschungsreise, wo sie an mehreren Stationen ihr Wissen über bakterielle Infektionsprozesse ausbauen konnte.

Nach Forschungsaufenthalten als Postdoktorandin an exzellenten Institutionen in den Vereinigten Staaten, u.a. der Rockefeller University in New York und dem St Jude Children's Research Hospital in Memphis, wo sie einige wichtige Ergebnisse zur Antibiotikaresistenz



von Bakterien erzielte, kehrte sie 2002 nach Europa zurück. An den Max Perutz Laboratories der Universität Wien setzte sie ihre Forschungsaktivitäten an Regulationsmechanismen von Gruppe A-Streptokokken fort und baute ihre erste eigene Forschergruppe auf. Streptokokken sind bakterielle Erreger, die beim Menschen unter anderem Scharlach und eitrige Mandel- und Rachenentzündungen, häufig mit schweren Verläufen, auslösen.

Zu einer Zeit, in der sich nur eine Handvoll Wissenschaftler mit dem natürlichen Abwehrmechanismus von Bakterien gegen sogenannte Bakteriophagen, also Viren, welche Bakterien befallen und zerstören, beschäftigten, begann Emmanuelle Charpentier sich für dieses System in Streptokokken zu interessieren, da diese über ein besonders effizientes System, genannt CRISPR/Cas9 verfügen. Die Abkürzung CRISPR steht dabei für "*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*" und Cas für "*CRISPR-associated sequence*". Der CRISPR-Genlocus verleiht Bakterien eine sogenannte adaptive Immunität gegen wiederholte Phageninfektionen. Eigentlich ganz ähnlich zu dem, was uns allen in der aktuellen Corona-Krise helfen würde. Dies geschieht, indem zunächst kurze Gensequenzen aus dem Phagen herausgeschnitten werden.

Diese Sequenzen werden anschließend dauerhaft als sogenannte "Spacer" innerhalb einer charakteristischen Wiederholungssequenz in das Bakteriengenom integriert. Die Spacer sind sozusagen Fahndungsfotos von Viren, die chronologisch im Bakteriengenom abgelegt werden.

Erfolgt eine Reinfektion mit einem Phagen, wird dessen DNA mit RNA-Transkripten der Fahndungsfotos abgeglichen. Dies geschieht im Cas9-Komplex. Enthält der nachfolgend infizierende Phage eben eine dieser Sequenzen, so wird seine DNA durch das Enzym Cas9 spezifisch gespalten und unschädlich gemacht. Soviel zum biologischen Prinzip!

Im Jahre 2009 zog Frau Charpentier erneut um, diesmal in den hohen Norden Schwedens, wo sie eine Professur am Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden der Universität Umeå annahm und ihre Arbeiten an CRISPR/Cas9 mit Hochdruck fortsetzte.

Bei der Erforschung des molekularen Mechanismus stieß sie auf eine neuartige Form von RNA, die tracrRNA als Teil der Abwehrmaschinerie, und konnte mit Kollegen aus Würzburg zeigen, dass diese RNA für die Erstellung des RNA-Fahndungsfotos und die nachfolgende Spaltung der Phagen-DNA essentiell ist. Diese wegweisenden Ergebnisse zur bakteriellen Immunität wurden 2011 in der Zeitschrift *Nature* publiziert.

Um es nochmal mit Gauß zu sagen, der erste Blitz hatte also eingeschlagen. Doch im Fall von Emmanuelle Charpentier blieb es nicht bei einem Blitzschlag, vielmehr folgte unmittelbar auf diese wegweisende Arbeit ein weiterer Lichtblitz, dessen Strahlkraft noch lange fortbestehen wird.

Fasziniert von der Entschlüsselung des bakteriellen Abwehrmechanismus und dem möglichen Potential für universell nutzbare Genveränderungen, wollte Emmanuelle Charpentier im Detail verstehen, wie das Enzym Cas9 DNA-Doppelstrangbrüche durchführt. Auf einer Mikrobiologie-Konferenz in Puerto Rico im Jahr 2011 traf sie auf die amerikanische RNA-Biochemikerin und Strukturbiologin Jennifer Doudna aus Kalifornien. Bei einem gemeinsamen Spaziergang durch San Jose legten die beiden den Grundstein für die anstehende Revolution.



Innerhalb nur eines Jahres konnte das kongeniale Forscherinnen-Duo zeigen, dass tracrRNA und crispRNA zusammenwirken, um Cas9 zur Ziel-DNA zu dirigieren und diese zu spalten. Der nachfolgende Geniestreich war, dass sich die beiden RNA-Moleküle zu einer sogenannten single guide RNA (sgRNA) vereinen ließen, welche gemeinsam mit dem Enzym Cas9 das erforderliche methodische Instrumentarium darstellte, um gezielt und hochpräzise beliebige Veränderungen in den Genomen höherer Organismen einzuführen: das sogenannte CRISPR/Cas-System, auch Genschere genannt.

Die zugehörige Veröffentlichung in *Science* trägt den Titel: "*A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity*" und ist inzwischen eines der meistzitierten Papiere in den Lebenswissenschaften. CRISPR/Cas wurde 3 Jahre später ebenfalls von *Science* zum Breakthrough of the Year gekürt.

Zusammengenommen bildeten diese beiden Arbeiten von 2011 und 2012 die Geburtsstunde von CRISPR/Cas9 und die Revolution der Biotechnologie und Biomedizin nahm ihren Lauf. Emmanuelle Charpentier wird uns in ihrem Vortrag sicherlich noch mehr Details erläutern. Lassen Sie mich daher im Folgenden kurz auf ihre Zeit in Braunschweig eingehen.

### **Emmanuelle Charpentier in Braunschweig**

Noch nichts ahnend von der zweiten bahnbrechenden Arbeit wurden wir bereits im Frühjahr 2012 auf Emmanuelle Charpentier aufmerksam.

Tim Sparwasser und Petra Dersch luden sie zu einem Vortrag ans TWINCORE nach Hannover ein, wo sie uns von der neu entwickelten Genschere berichtete. Es war auf der Stelle klar, dass wir sie gerne für das HZI gewinnen wollten. Durch einen glücklichen Umstand lancierte die Helmholtz-Gemeinschaft genau zu dieser Zeit ein neues Förderinstrument zur Rekrutierung herausragender Wissenschaftlerinnen, idealerweise aus dem Ausland.

Allerdings gab es ein Problem: es musste alles sehr schnell gehen. Glücklicherweise war Emmanuelle Charpentier nicht nur in ihrer Forschung zu CRISPR/Cas blitzschnell und gut organisiert. So gelang es uns gemeinsam, in kürzester Zeit eine aussagekräftige Bewerbung für die Rekrutierungsinitiative einzureichen.

Die internationalen Gutachter erkannten ebenfalls ihr außergewöhnliches Potential und befürworteten ihre Rekrutierung an das HZI in Braunschweig als Leiterin der Abteilung "Regulation in der Infektionsbiologie", eine Position, die sie bereits im Dezember 2012 antrat. Ein Jahr später folgte die Koberufung auf eine Lebenszeitprofessur an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Somit war es uns gelungen, Emmanuelle Charpentier für Niedersachsen zu gewinnen und ihr erstmals in ihrer wissenschaftlichen Karriere eine dauerhafte Perspektive zu bieten.

Dass wir mit Emmanuelle einen angehenden Wissenschaftsstar gewonnen hatten, wurde uns schnell klar. Die neue Methode des Genome Editing verbreitete sich wie ein Lauffeuer und eröffnete Forschungslabors auf der ganzen Welt ungeahnte Möglichkeiten. Dies traf auch auf den Bekanntheitsgrad von Emmanuelle zu, der sprunghaft anstieg und eine wahre Flut an Einladungen zu Vorträgen, medialen Auftritten und zunehmend auch renommierten Preisverleihungen und Ehrungen nach sich zog. Zusätzlich war Emmanuelle an der Gründung der inzwischen im NASDAQ gelisteten Firma *CRISPR Therapeutics* beteiligt, die das



Verfahren nutzt, um Krankheiten wie die Sichelzellanämie oder verschiedene Krebsarten zu heilen. Das erhebliche kommerzielle Potential zog zudem Patentstreitigkeiten zwischen verschiedenen Stakeholdern nach sich, die auch nach Jahren noch nicht beigelegt sind.

Sehr bewundert habe ich in dieser Zeit, wie Emmanuelle diese enorme Mehrbelastung wegsteckte, ihre Gruppe aus Schweden umzog und konsequent und zielstrebig weiter aufbaute, als Neu-Braunschweigerin mit dem Fahrrad durch den Bürgerpark zur Arbeit fuhr und einige Kooperationen im Zentrum initiierte, die bis heute fortbestehen. Insgesamt sind 17 wissenschaftliche Veröffentlichungen unter HZI-Flagge entstanden. Ihre sympathisch zurückhaltende Art bewahrte sie zudem davor, beim zunehmenden Hype um ihre Person abzuheben. So bewahrte sie sich ihre große Faszination für die Mikrobiologie.

Wir freuten uns natürlich mit ihr über die ersten großen Auszeichnungen, wie den Breakthrough Prize, die Humboldt-Professur und den Leibniz-Preis. Zahllose weitere Ehrungen sollten folgen. Sie rückten auch das HZI und die Stadt Braunschweig in das Rampenlicht.

Leider kam es, wie es kommen musste. Auch andere Institutionen richteten ihren Blick auf das HZI mit dem Ziel, Emmanuelle abzuwerben. Ich erinnere mich noch sehr gut an den 4. März 2015, als ich mit Emmanuelle unterwegs zu just diesem Gebäude war, da ihr die Ehre widerfuhr, sich in das Goldene Buch der Stadt Braunschweig einzutragen. Auf dieser Fahrt teilte sie mir mit, dass die Max-Planck-Gesellschaft plane, ihr ein lukratives Angebot für eine Direktorenposition in Berlin zu unterbreiten. Ungewöhnlich rasch schuf Max-Planck Fakten, sodass sie bereits Ende 2015 ihren Dienst in Berlin antrat.

Obwohl wir und andere zu diesem Zeitpunkt sicherlich ein wenig traurig über ihren raschen Weggang aus Braunschweig waren, sind wir dennoch stolz, Teil der persönlichen Entdeckungsgeschichte von Emmanuelle Charpentier geworden zu sein.

### **Persönliche Einordnung der Entdeckung**

Lassen Sie mich zum Ende meiner Ausführungen eine persönliche Einordnung der wissenschaftlichen Leistung Charpentiers vornehmen. Es kommt nicht oft vor, dass eine Forscherin innerhalb weniger Jahre einen Beitrag von so weitreichender Bedeutung für Wissenschaft, Wirtschaft und Gesellschaft leistet. Emmanuelle Charpentier hat über gerade mal zwei Letztautorenschaften ein Werk geschaffen, das der menschlichen Existenz auf diesem Planeten völlig neue Spielräume schafft. Um bei einem weiteren Gauß-Zitat zu bleiben: "*Pauca, sed matura*", zu Deutsch "*Weniges, aber Reifes*".

Den zunächst größten Einfluss hat CRISPR/Cas9 auf die Forschung selbst. Genetische Manipulationen einschließlich Knock-outs, Knock-ins und Punktmutationen können mit nie dagewesener Schnelligkeit und Genauigkeit durchgeführt werden. Genetische Einflüsse können nun in jedem erdenklichen Modellsystem in unzähligen Kombinationen innerhalb von wenigen Monaten getestet werden. Und das im Prinzip in jedem Labor.

Durch die Einfachheit und Präzision von CRISPR/Cas9 rücken viele biotechnologische und medizinische Anwendungsmöglichkeiten, die zuvor für unmöglich erachtet wurden, in greifbare Nähe. Das Spektrum reicht von der Erzeugung schädlings- oder klimaresistenter Pflanzen, der gezielten Veränderung von Nutztieren, Gene Drive Technologien zur Eliminierung von krankheitsübertragenden Insekten bis zur Heilung einer Vielzahl genetisch bedingter Erkrankungen im Menschen.



Selbst Eingriffe in die Keimbahn, d.h. Samen- oder Eizellen, können prinzipiell vorgenommen werden, um maßgeschneiderte Organismen zu erzeugen, welche die neu erworbenen Eigenschaften auch an ihre Nachkommen weitergeben können. Das Beispiel der chinesischen Zwillinge Lulu und Nana, deren Erbgut im Embryonalstadium durch He Jiankui verändert wurde, um sie vor der Ansteckung durch ihren HIV-infizierten Vater zu schützen, hat als Tabubruch weltweite Empörung ausgelöst, vor allem weil das CRISPR/Cas-Verfahren längst noch nicht genügend ausgereift und verlässlich ist, um solche gravierenden Veränderungen zuzulassen.

Emmanuelle Charpentier gehörte im vergangenen Jahr zu einer Gruppe führender Wissenschaftler, die daraufhin ein weltweites Moratorium für das sogenannte "germline editing" forderte. Sie beherzigt damit vorbildlich den ethischen Grundsatz *"Aus großer Kraft folgt große Verantwortung"*, der übrigens aus der Comicserie *Spiderman* stammt. Das wunderbare Werkzeug CRISPR/Cas darf keinesfalls zur "Büchse der Pandora" werden!

Heute ehren wir die Mikrobiologin Emmanuelle Charpentier mit der Gauß-Medaille für eine Entdeckung aus der reinen Grundlagenforschung. In Zeiten, wo der Ruf nach sogenannter "anwendungsnaher" Forschung immer lauter wird, ist eine Entdeckung wie CRISPR/Cas ein Paradebeispiel dafür, dass disruptive Sprunginnovationen prinzipiell nicht planbar sind. Um es mit den Worten des Nobelpreisträgers und TU-Professors Manfred Eigen, einem der Gründerväter des HZI, auszudrücken: *"Alles was neu ist, stammt aus der Grundlagenforschung, ansonsten ist es nicht neu"*.

Der Vollständigkeit halber möchte ich erwähnen, dass Emmanuelle Charpentier in den vergangenen 9 Jahren die unglaubliche Anzahl von 80 Preisen und 9 Ehrendoktorwürden verliehen wurde. Jetzt sind Gauß-Medaille und Nobelpreis hinzugekommen!

Chère Manu, meinen allerherzlichsten Glückwunsch zu diesen hochverdienten Auszeichnungen.